

LA PHOSPHATASE ALCALINE OSSEUSE EN HÉMODIALYSE CHRONIQUE : UN MARQUEUR PRÉCIS DU REMODELAGE OSSEUX



I. LAIDOUNI¹, K. SEMRA², N. KHODJA¹, D. BENDJEDDOU¹, H. BOUAB¹

(1) Laboratoire central - Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

(2) Service de biochimie - Centre Hospitalo-universitaire de Constantine

RÉSUMÉ

Introduction : Les anomalies du remodelage osseux (RO) de l'hémodialysé chronique sont fréquemment observées. La technique d'exploration de référence reste l'histomorphométrie osseuse qui n'est plus réalisée, car jugée trop invasive. Les valeurs sériques de l'hormone parathyroïdienne (PTH) ne sont pas un reflet fiable du RO et les dernières recommandations internationales suggèrent l'utilisation de marqueurs osseux (MO), notamment les phosphatases alcalines osseuses (PAL os), qui semblent être le bio marqueur le plus sensible, spécifique et reproductible en matière de remodelage osseux. L'objectif de notre travail est d'établir le rôle des PAL os comme marqueur du RO et leur lien avec la PTH.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude transversale analytique sur une période de 3 ans chez les patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse et répondant aux critères de sélection. En dehors du bilan phosphocalcique standard (calcémie, phosphatémie). Nous avons apprécié le remodelage osseux par le dosage de la parathormone et la phosphatase alcaline osseuse (PAL os). L'analyse statistique a été réalisée sur logiciel STATISTICA 11.

109 patients urémiques chroniques traités par hémodialyse, étaient retenus pour la présente étude.

L'âge moyen des patients est de $54,85 \pm 15,42$ ans et un sexe-ratio de 1,01. La durée moyenne de dialyse est de $5,37 \pm 3,03$ ans. La néphropathie initiale est surtout vasculaire (néphroangiosclérose) avec 33,02 % et diabétique avec 25,68 %. Les troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC), sont dominés par l'hyperphosphatémie (33,02 %) et l'hypocalcémie (29,35 %). L'hypoparathyroïdie avec une PTH inférieure à 2 fois la normale (<130 pg/ml) est observée chez 38,18 % des patients. L'hyperparathyroïdie définie pour une PTH supérieure à 9 fois la normale (XLSN) (>585 pg/ml) est retrouvée chez 18,18 % des patients. L'étude des marqueurs du remodelage montre une corrélation significative positive entre la PTH et la PALos ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Conclusion : Chez les hémodialysés chroniques, il est important d'évaluer le renouvellement osseux et de définir au mieux l'hyperparathyroïdie. Les PAOs sont l'examen de référence chez ces patients, même si elles restent moins disponibles en pratique courante.

Mots clés : Hémodialysés chroniques, PTH, PAL osseuse, Remodelage osseux

ABSTRACT

Introduction : Bone remodeling (BR) abnormalities in chronic hemodialysis patients are frequently observed. The reference exploration technique remains bone histomorphometry, which is no longer performed because it is considered too invasive. Serum parathyroid hormone (PTH) values are not a reliable reflection of OR and the latest international recommendations suggest the use of bone markers (BM), in particular bone-specific alkaline phosphatase (b-ALP), which seems to be the most sensitive, specific and reproducible biomarker of bone remodeling.

Patients and methods : We conducted a cross-sectional analytical study over a period of 3 years in renal failure patients treated by hemodialysis and meeting the selection criteria. Apart from the standard phosphocalcic assessment (calcemia, phosphatemia). We assessed bone remodeling by measuring parathyroid hormone and bone-specific alkaline phosphatase (b-ALP). Statistical analysis was performed with STATISTICA 11 software.

Results : 109 chronic uremic patients treated by hemodialysis were selected for the present study. The mean age of the patients was 54.85 ± 15.42 years and a sex ratio of 1.01. The mean duration of dialysis was 5.37 ± 3.03 years. The initial nephropathy was mainly vascular (hypertension) with 33.02 % and diabetic with 25.68 %. Phosphocalcic disorders were dominated by hyperphosphatemia (33.02 %) and hypocalcemia (29.35 %). Hypoparathyroidism with PTH fewer than 2 times normal (< 130 pg/ml) is observed in 38.18 % of patients. Hyperparathyroidism defined for a PTH greater than 9 times normal (> 585 pg/ml) is found in 18.18 % of patients. The study of remodeling markers shows a significant positive correlation between PTH and b-ALP ($r = 0.36$; $p < 0.05$).

Conclusion : In chronic hemodialysis patients, it is important to evaluate bone turnover and to define hyperparathyroidism as well as possible. b-ALP is the reference examination in these patients, even if

they remain less available at present in most laboratories or in the hospital setting.

Keywords : Chronic hemodialysis patients, PTH, b-ALP, Bone remodeling

I. INTRODUCTION

Au cours de la maladie rénale chronique (MRC), on observe fréquemment des anomalies biologiques du métabolisme phosphocalcique associées à une pathologie des glandes parathyroïdiennes, communément nommée ostéodystrophie rénale. L'ensemble de ces anomalies a récemment été regroupé sous le terme de troubles du métabolisme minéral et osseux de la maladie rénale chronique ou TMO-MRC [1] et qui engendrent une variation de désordres, incluant soit une augmentation du remodelage osseux (hyperparathyroïdie conduisant à une ostéite fibreuse), soit une diminution de celui-ci (ostéomalacie, ostéopathie adynamique) [2].

Bien que les techniques d'histomorphologie osseuse, soient de loin les méthodes de références, elles ont l'inconvénient d'être invasives, coûteuses et difficilement réalisables en routine. De plus, elles ne peuvent ni être répétées ni permettre le suivi thérapeutique. Ainsi est apparue la nécessité de marqueurs osseux (MO) fiables, non invasifs, peu coûteux et reproductibles. Malgré ses limites, la parathormone (PTH) était le seul MO recommandé [3]. Les Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009, avaient recommandé en plus de la PTH, l'utilisation des phosphatases alcalines osseuses (PALos) comme MO en cas de MRC et devraient être mesurées régulièrement au stade 5D [1]. En effet, la phosphatase alcaline osseuse, est un des marqueurs de la formation osseuse, sensible et spécifique et beaucoup plus stable dans le temps que la PTH [4]. Plusieurs études ont rapporté l'intérêt de ce dosage pour affiner le diagnostic osseux au cours de la MRC [5]. L'objectif de notre tra-

vail est d'établir le rôle des PALos comme marqueur du RO et leur corrélation avec la PTH.

II. PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale, à visée analytique, portant sur l'évaluation du remodelage osseux chez des patients, hémodialisés au niveau des centres d'hémodialyse de l'hôpital militaire de Constantine (HMRUC) et de la clinique ; Renadial Mansourah Constantine, entre octobre 2015 et juillet 2017. Nous avons inclus les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique terminale au Stade 5 traités par hémodialyse, des deux sexes féminin et masculin. Un recueil systématique des informations cliniques a été réalisé grâce à un questionnaire approprié. Ont été exclus de l'étude, les patients aux autres stades de la maladie, les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale, les patients âgés de moins de 18 ans, les patients avec atteintes hépatiques et les néoplasies avec atteinte osseuse, ainsi que les patients décédés avant la fin de l'étude. Les prélèvements sanguins ont été effectués avant les séances d'hémodialyse sur des tubes de prélèvement contenant un gel séparateur et les dosages ont été réalisés au sein du laboratoire central de l'HMRUC, unité de Biochimie.TM

En dehors du bilan rénal standard (urée et créatinine), nous avons mesuré la calcémie (colorimétrique selon Schwarzenbach, COBAS INTEGRA[®] 400 plus ; valeurs normales 86–108 – mg/l), la phosphatémie (phosphomolybdate directe selon Daly et Ertingshausen, COBAS INTEGRA[®] 400 plus ; valeurs normales 25-45 -mg/l). Un dosage de la vitamine D (chimiluminescence <<ECLIA>> méthode en compétition, Cobas e411[®] ; les normes reconnues sont : Carence <10 ng/ml, déficit < 20 ng/ml, insuffisance : 20-30 ng/ml, taux optimal en vitamine D : ≥ 30 ng/ml.), a été réalisé en mois d'octobre en dehors du mois d'été. Nous avons mesuré, la PTH (chimilumines-

cence <<ECLIA>> méthode sandwich, Cobas e411[®] ; les valeurs de référence ont été établies selon les KDIGO avec une cible de normalité de 2 - 9 XLSN de la trousse de dosage utilisée par le laboratoire : 130-585 pg/ml). Un dosage des PALos (électrophorèse sur gels d'agarose (Hydragel 7 ISO-PAL et Hydragel 15 ISO-PAL ; HYDRASYS SEBIA ; valeurs de références 12.9-20 μ g/l). Les analyses statistiques ont été réalisées sur logiciel STATISTICA version 11.0. Nous avons utilisé les statistiques descriptives pour le calcul des moyennes et des écarts-types. La comparaison des moyennes par sexe a été effectuée par le test-t de Student pour une distribution normale des valeurs et le test de Mann-Whitney U pour une distribution non paramétrique des valeurs. Le test des tables de fréquences a été utilisé pour le calcul des fréquences relatives. Le test non paramétrique de Spearman a été utilisé pour déterminer la corrélation entre les variables. Les tests de Khi2 et de Fisher exact ont été utilisés pour la comparaison des fréquences. La significativité statistique est définie pour une valeur de $p < 0,05$.

III. RÉSULTATS

Au total 109 patients urémiques chroniques traités par hémodialyse, étaient retenus pour la présente étude. L'âge moyen des patients est de $54,85 \pm 15,42$ ans et un sexe-ratio de 1,01. La durée moyenne de dialyse est de $5,37 \pm 3,03$ ans. 11,00 % des patients avec corpulence normale (IMC ; 18,50 - 25 kg/m²), 33,94 % en surpoids (IMC ; 25-30 kg/m²) et 55,04 % de patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m²). La néphropathie initiale est surtout vasculaire (néphroangiosclérose) avec 33,02 % et diabétique avec 25,68 %. Les complications cardiovasculaires sont retrouvées chez 75,52 % des patients avec une nette prédominance de l'HVG (22,93 %). Le statut global de la calcémie et de la phosphatémie semble équilibré et équivalent entre les deux sexes. On retrouve également une dif-

férence significative des valeurs de PTH entre les deux sexes ; $211,68 \pm 216,07$ pg/ml chez les hommes vs $487,57 \pm 733,9$ pg/ml chez les femmes ($p = 0,0038$). Le statut vitaminique D des patients est bas avec une moyenne de $16,74 \pm 12,97$ ng/ml. Le statut global de la phosphatase alcaline osseuse est plus élevé que la nor-

male avec une moyenne de $22,69 \pm 18,96$ µg/L et sans différence significative entre les deux sexes (Tableau 1).

Les troubles phosphocalciques sont dominés par l'hyperphosphatémie (33,02 % des cas) et l'hypocalcémie (29,35 % des cas). La carence

Tableau 1. Statut biologique des patients

Paramètres	Patients n= 109	Hommes (n= 55)	Femmes (n=54)	p
Urée (g/l)	$1,18 \pm 0,42$	$1,29 \pm 0,43$	$1,06 \pm 0,38$	0,25
Créatinine (mg/l)	$88,89 \pm 28,97$	$99,34 \pm 28,40$	$78,24 \pm 25,94$	$< 0,001^*$
Calcémie (mg/l)	$89,65 \pm 9,23$	$88,42 \pm 8,46$	$90,91 \pm 9,97$	0,15
Phosphatémie (mg/l)	$54,74 \pm 14,98$	$43,85 \pm 18,66$	$38,14 \pm 13,52$	0,99
PTH (pg/ml)	$353,40 \pm 553,24$	$211,68 \pm 216,07$	$487,57 \pm 733,9$	$0,0038^*$
25 OHVD (ng/ml)	$16,74 \pm 12,97$	$26,47 \pm 26,79$	$21,64 \pm 23,31$	0,46
PALos (µg/l)	$22,69 \pm 18,96$	$21,60 \pm 17,31$	$23,81 \pm 20,60$	0,54

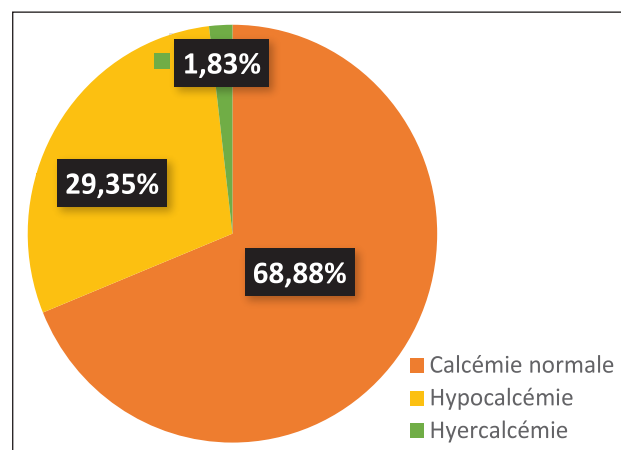


Fig. 1 : Troubles de la calcémie chez les patients

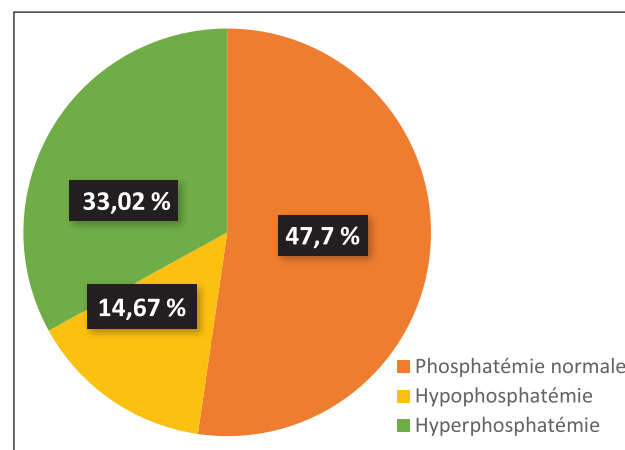


Fig. 2 : Troubles de la phosphatémie chez les patients

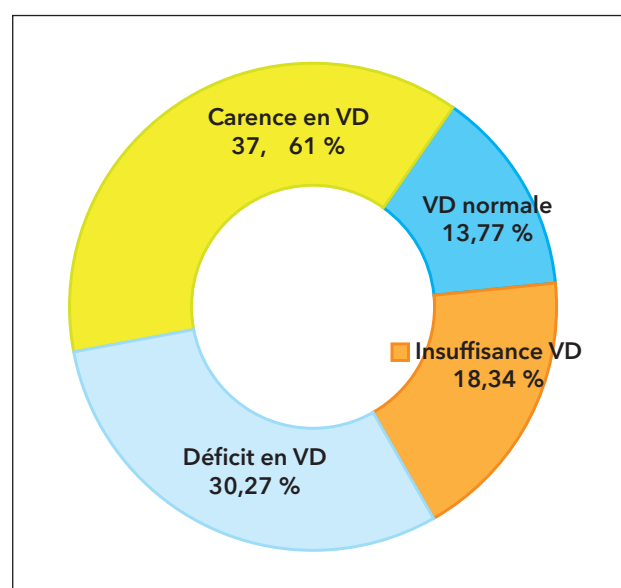


Fig. 3 : Troubles de la vitamine D chez les patients

en vitamine D (<10 ng/ml) est prédominante retrouvée chez 37,61 % des patients (Fig. 1, 2 et 3).

L'étude des marqueurs du remodelage montre une corrélation positive et statistiquement significative entre la PTH et la PALos ($r = 0,36$; $p < 0,05$) (Fig. 4).

L'évaluation des taux de la PAL osseuse selon les seuils de la PTH, montre que pour une $PTH < 130$ pg/ml, les troubles de la PALos sont dominés par des taux bas chez 45,23 % des patients. Pour une PTH dans les valeurs recommandées (130-585 pg/ml), les troubles observés sont prédominés par l'aug-

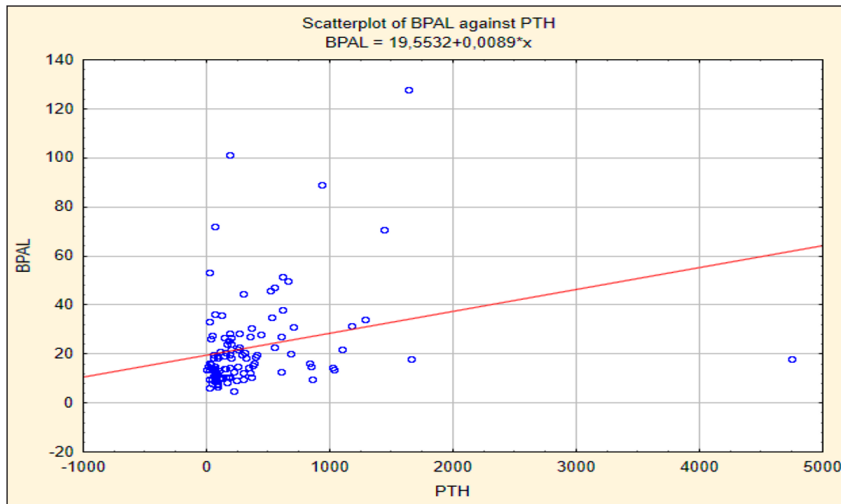


Fig. 4 : Corrélation de la PTH avec la PAL osseuse

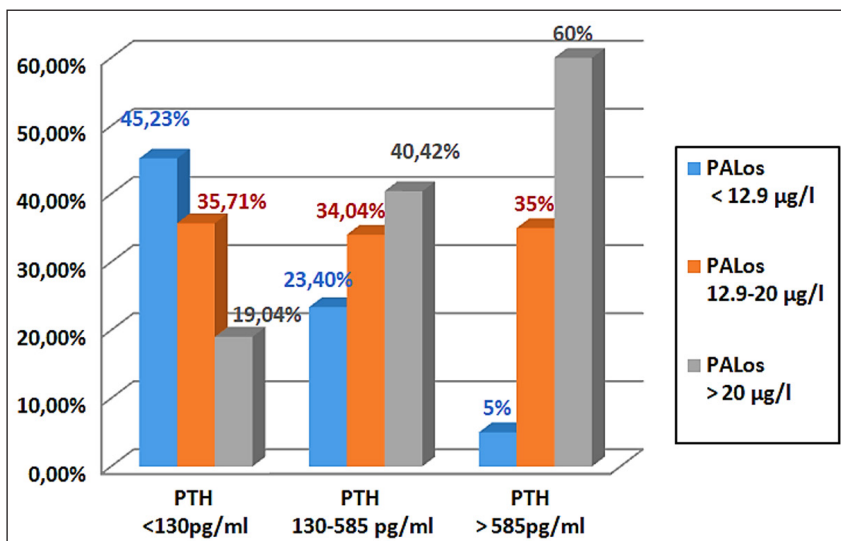


Fig. 5 : Variation des taux de la PAL osseuse selon les seuils de la PTH

mentation de la PALos (40,42 %), est une PALos dans les normes chez 34,04 % des patients. Pour une PTH supérieure aux valeurs recommandées (> 585 pg/ml), 60 % des patients ont une PALos > 20 µg/l (Fig. 5).

IV. DISCUSSION

Dans notre étude nous avons montré le rôle des PALos comme marqueur du Ro et leur corrélation avec la PTH.

Concernant la PTH, les KDIGO ont proposé dans leurs recommandations des valeurs cibles flexibles de la PTH ; situées entre 2 - 9 fois la normale supérieure de la trousse de dosage utilisée. Le but de ces cibles est de pallier plu-

sieurs écueils à savoir : la variabilité interkits de la PTH ; l'absence de standardisation des méthodes de dosage ; la variabilité de la population de référence choisie pour établir les valeurs normales ainsi que la résistance à l'action de la PTH chez les HDC [6].

Nos résultats montrent que 43,11 % des patients avaient des valeurs de la PTH dans la cible (2-9XLSN) et pourraient de ce fait être considérés comme ayant un remodelage osseux normal. Cependant, une valeur de la PTH dans l'intervalle cible n'exclut pas l'existence d'un remodelage osseux anormal [7]. En effet, les études d'histomorphométrie ont bien montré que dans cette zone (130-580 pg/ml), on peut trouver un os adynamique, HPT, une ostéomalacie et rarement un os normal. D'un

autre côté, la PTH à elle seule, n'est pas considérée comme un marqueur fiable du renouvellement osseux. L'une des principales raisons est liée au fait que le tissu osseux possède une inertie et une vitesse de modification qui peut s'étaler en semaines ou en années, alors que la PTH a une cinétique très rapide, de quelques minutes et sa valeur prise isolément, a peu de chance de représenter l'état osseux, sauf dans ses valeurs extrêmes [8]. Dans ce cas, l'évaluation du remodelage osseux nécessite une étude dynamique, associant la PTH et des marqueurs osseux pertinents dont le maniement sera indispensable pour fixer une cible optimale de la PTH dans cette large zone recommandée [7-8].

Pour les taux faibles de la PTH, nous avons trouvé que 38,18 % des patients avaient une PTH < 2XLSN, témoignant de l'existence probable d'un bas remodelage osseux. Il s'agit d'une hypoparathyroïdie relative puisque les niveaux absolus de PTH sont normaux ou même élevés, mais son activité est basse par résistance osseuse à l'action de la PTH et les mécanismes physiopathologiques responsables du développement d'un os adynamique ne sont pas complètement clairs [9]. Selon la littérature, une concentration sérique de PTH inférieure aux cibles biologiques peut avoir plusieurs significations :

- Il peut s'agir d'une hypoparathyroïdie iatrogène, due à la suppression excessive de la sécrétion de la PTH par les sels de calcium ; la restriction phosphorée sévère et la prise antérieure de corticoïdes [10].
- Elle peut aussi être en partie causée par l'âge avancé, le diabète sucré (hyperglycémie inhibe la croissance des ostéoblastes) et le sexe masculin [11]. Dans notre étude, ces résultats semblent être expliqués en partie par la prédominance de l'hypoparathyroïdie chez le sexe masculin (49,09 % hommes vs 27,77 % femmes ; $p < 0,05$). Cependant, le diagnostic dépendra du contexte et des résultats des marqueurs osseux.

À l'opposé, 18,18 % des patients présentaient une valeur de PTH > 9XLSN, suggérant la possibilité que ces derniers soient en haut remodelage osseux. Ces données se rapprochent de celles de Haddad et al [12], qui ont rapporté que 23 % des patients étaient en hyperparathyroïdie. Les études DOPPS I et II rapportées par les travaux de Young et al [13] ont respectivement trouvé que 21,4 et 26,2 % de la population étudiée étaient en hyperparathyroïdie. Durant l'IRCT, l'hyperparathyroïdie secondaire est inéluctable. En effet les niveaux de la PTH commencent à augmenter lorsque la filtration glomérulaire baisse en dessous de 60 ml/min/m², entraînant une résistance de l'os à la PTH au fur à mesure que la MRC progresse vers le stade terminal, d'où un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse, fragilisant ainsi l'os [14]. Plusieurs mécanismes pourraient concourir au développement d'une hyperparathyroïdie chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale. D'une part, l'hypocalcémie et surtout l'hyperphosphatémie favorisent la sécrétion de la PTH, indépendamment de l'action du calcitriol [15,14]. D'autre part, d'autres facteurs sont incriminés, tels que les toxines urémiques, le sexe féminin, le diabète et l'âge avancé [16]. Par ailleurs, une élévation de la PTH est très souvent traitée à tort comme une hyperparathyroïdie tertiaire ou secondaire alors qu'il suffirait d'y associer le dosage des PALos pour mieux interpréter les changements du statut parathyroïdien. Ainsi, à titre d'exemple, si la PTH est élevée en présence de valeurs basses de la PALos, cela témoignerait d'un os résistant à la PTH sans pour autant que l'élévation de cette dernière n'impacterait la formation osseuse [17]. En effet, les phosphatases alcalines osseuses représentent actuellement, le marqueur de choix dans l'évaluation du remodelage osseux au cours de la maladie rénale chronique [16] et semblent être le biomarqueur le plus sensible et le plus spécifique surtout en raison de leur indépendance vis-à-vis de la fonction rénale [18,19]. Les travaux rapportés par Urena et al

[20] sur des patients hémodialysés, montrent que la PALos est le meilleur marqueur prédictif d'une augmentation du remodelage osseux chez les patients hémodialysés avec 100 % de sensibilité, 100 % de spécificité et 84 % de valeur prédictive positive.

Nos résultats montrent que les troubles de la PAL osseuse sont retrouvés chez 66,05 % des patients. Le trouble le plus fréquent est représenté par l'augmentation de la PALos ($> 20 \mu\text{g/l}$), avec une fréquence de 37,61 % ce qui peut témoigner d'un hyper remodelage osseux. Une PALos basse ($< 12,9 \mu\text{g/l}$) est retrouvée chez 28,44 % des patients témoignant d'un os adynamique. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans l'étude d'Urena et al [20] où un taux élevé de la PAL os était retrouvé dans 32,72 % des cas et un taux bas dans 33,63 % des cas. Cependant, selon les recommandations des KDIGO, les valeurs cibles de la PALos, situées entre 12,9 et $20 \mu\text{g/l}$, sont considérées comme limites d'un renouvellement osseux optimal chez le patient insuffisant rénal chronique et leur interprétation clinique devrait être associée à celle de la PTH. Ainsi, des PAL osseuses supérieures à $20 \mu\text{g/l}$ seraient des marqueurs intéressants et utiles dans le diagnostic de l'HPT, alors que des taux bas, inférieurs à $12,9 \mu\text{g/l}$, en présence de PTH normale ou basse, permettraient de poser le diagnostic d'ostéopathie adynamique [21].

Nous avons évalué le remodelage osseux par le dosage de parathormone intact PTH (iPTH) combiné à celui du dosage de la fraction osseuse de la phosphatase alcaline (PAL os). Nos résultats montrent, une corrélation positive entre la iPTH et la PAL osseuse ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Ces données rejoignent les résultats de Román-Flores et al [22], qui ont également trouvé une corrélation positive entre la PALos et la iPTH ; ($r = 0,27$, $p < 0,05$) ainsi que ceux de Jean et al [23] ($r = 0,47$, $p < 0,001$). Toutefois, l'étude des corrélations à elle seule ne permet pas d'évaluer le statut osseux. À cet effet,

nous avons réalisé une étude catégorielle sur les variations de la PALos par seuils de PTH ; respectivement bas, normaux et élevés. Nous avons trouvé chez 45,23 % des patients ayant une PTH intacte basse, une PALos basse. Ces taux bas reflètent probablement l'incapacité des ostéoblastes à minéraliser l'os. On parle alors d'ostéomalacie ou incapacité à former l'os c'est-à-dire une ostéopathie adynamique par insuffisance cellulaire [24]. Pour le groupe des patients présentant une iPTH normale, plus du tiers (34,04 %) des patients avaient une PALos normale, ce qui témoigne d'un remodelage osseux normal, alors que 40,42 % voyaient leur PALos augmentée. Cette discordance entre la PTH et les PALos a pu être expliquée par une étude menée par Urena et al [25] sur 100 patients urémiques, qui ont rapporté que la production des PALos pourrait provenir des cytokines ayant une activité PTH-like. Cette situation s'observe fréquemment chez les urémiques. Par ailleurs, l'augmentation des PALos pourrait être induite par l'hyperphosphatémie. Ceci a été démontré sur des cultures de cellules d'ostéosarcomes où l'activité des PALos augmentait avec les taux des phosphates du milieu [26]. Delanaye et al [27] ont également trouvé chez 51 % des patients dialysés ayant une PTH inférieure à 9 XLSN, des variations opposées de la PALos. Ils ont proposé que les patients ayant une PTH inférieure à 9 XLSN sans baisse des PALos pourraient donc présenter une indication osseuse à un traitement par calcimimétiques dont le but serait de restituer une sensibilité normale de l'os à la PTH. Pour une PTH > 9 (XLSN), 60 % des patients avaient une PALos élevée témoignant d'une hyperparathyroïdie. Paradoxalement, 35 % des patients avaient une PALos normale. Cette situation pourrait s'expliquer soit par d'une altération fonctionnelle des ostéoblastes entravant ainsi l'activité ostéoblastique [28], soit par que ces patients pourraient avoir accumulé dans leur sang des quantités de fragments C terminaux de la PTH, par diminution de leur clearance

[29] ou encore l'existence d'une résistance osseuse à l'action de la PTH-1-84 [30]. Dans tous les cas, en dépit d'une augmentation de la PTH, ces patients ont histologiquement un remodelage modéré, ce qui confirme la bonne corrélation entre la PALos et la vitesse de formation osseuse [31].

V. CONCLUSION

Dans le cadre de l'évaluation du remodelage osseux chez les hémodialisés chroniques, nous avons montré une corrélation positive entre la PTH et la PALos. Le dosage de la PALos s'est révélé plus informatif dans le diagnostic d'un haut niveau de remodelage, notamment lorsque les concentrations de la PTH ne sont pas discriminantes. À cet effet, nous recommandons que ce dosage soit standardisé afin de mieux interpréter les valeurs de la PTH et d'estimer au mieux le remodelage osseux chez ces patients.

CONFLITS D'INTÉRÊTS : Aucun

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- KDIGO CM, Working Group KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113: S1-30
- 2- Asci G, Ok E, Savas R, Ozkahya M, Duman S, Toz H. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*.
- 3- Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 771-7.
- 4- Park JC, Kovesdy CP, Duong U, Streja E, Rambod M, Nissenson AR, et al. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialys Int* 2010; 14 (2): 182-92.
- 5- Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2294-2302.
- 6- Souberbielle J-C, Friedlander et al 2006. Practical considerations in PTH testing *clin chim acta* 2006; 366 (1-2): 81-9.
- 7- Thierry-Palmer M, Henderson VM, Hammali RE, Cephas S, Palacios C, Martin BR, et al. Black and white female adolescents lose vitamin D metabolites in urine. *Am J Med Sci* 2008; 335: 278-83.
- 8- Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73(6): 771-7.
- 9- Lund RJ, Davies MR, et al. Successful Treatment of an Adynamic Bone Disorder with Bone Morphogenetic Protein-7 in a Renal Ablation Model 2004; 15 (2): 359-369
- 10- Monier-Faugere M, Malluche H et al. Role of cytokines in renal osteodystrophy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 327-32.
- 11- Bardin T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure 2003; 15 (1): 48-54.
- 12- Haddad S, Hajji M, Ghezal E, Cheikh M, Agrbi S, Chargui S, Ben Hamida F, Barbouch S, Ben Abdallah T. Les caractéristiques épidémiocliniques et biologiques de la prise en charge des patients en hémodialyse chronique à Tunis : étude mono centrique de 84 cas 2018 ; 7 : 134.
- 13- Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (5-3): 34-8.
- 14- Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70 (2): 351-7.
- 15- Haris A, Richardson RM. Biochemical effects of high dialysate calcium in hemodialysis patients with hyperparathyroidism : a 10-month study. *ASAIO J* 2003; 49:70-3.
- 16- Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, et al. Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariate analysis 1995; 10(1): 149-56.
- 17- Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2294-2302.
- 18- Delanaye P, Souberbielle J-C, Lafage-Proust M-H, Jean G, Cavalier E. Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis

- patients? Hypotheses and facts. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(5): 997-1004.
- 19- Urena P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients 1999; 55: 2141-2156.
 - 20- Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 506-12.
 - 21- Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) KDIGO. *Kidney Int* 2017; 7 (1): 1-59.
 - 22- Román-Flores A, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Elizalde-Hernández PD, González-Andujo A, Valdés-Solís E. Use of alkaline phosphatase as alternative marker to parathyroid hormone in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease; *Med Int Mex* 2015; 31 (6): 650-659.
 - 23- Jean G, Souberbielle JC, Granjon S, Lorriaux C, Hurrot JM, Mayor B, et al. Quels marqueurs osseux chez les patients hémodialysés : phosphatases alcalines osseuses ou β -Cross Laps? *J. nephrol* 2013 ; 638-6.
 - 24- Malluche HH, Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 1992; 42: 62-7.
 - 25- Urena P, Prieur PH, Petrover M. Phosphatase alcaline d'origine osseuse chez les patients hémodialysés. *Presse Med* 1996 ; 25 : 1320-5.
 - 26- Hruska KA, Tritelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166-74.
 - 27- Delanaye P, Dubois BE, Jouret F, Krzesinski J-M, Moranne O, Cavalier E. Parathormone and bone-specific alkaline phosphatase for the follow-up of bone turnover in hemodialysis patients: Is it so simple? *Clin Chim Acta* 2013; 417:35.
 - 28- Marie PJ, Lomri A, de Vernejoul MC. Relationship between histomorphometric features of bone formation and bone cell characterization in vitro in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1166-73.
 - 29- Bachetta J, A Jolivet, et al. Parathormone and chronic kidney disease *Nephrother* 2007; 3: 133-8.
 - 30- Slatopolsky E, J Finch, et al. Inter method variability in PTH measurement implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2000; 2: 345-5.
 - 31- Urena P, Kurbrusly M, Mannstadt M. The renal PTH/PTHrP receptor is down regulated in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 605-11.